

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 995 441 A2

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
26.04.2000 Patentblatt 2000/17

(21) Anmeldenummer: **99118622.2**

(22) Anmeldetag: **21.09.1999**

(51) Int. Cl.⁷: **A61K 31/505**, A61K 31/165,
A61K 35/78
// (A61K31/505, 31:165, 31:00),
(A61K35/78, 31:00)

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE**
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI

(30) Priorität: **25.09.1998 DE 19844162**

(71) Anmelder: **PD Dr. Dunzendorfer
60528 Frankfurt/M (DE)**

(72) Erfinder: **PD Dr. Dunzendorfer
60528 Frankfurt/M (DE)**

(54) **Medikamentenkombination zur Therapie der erektilen Dysfunktion**

(57) Es werden Medikamentenkombinationen für Patienten mit erektiler Durchblutungs- und Potenzstörung beschrieben, bei denen nach Gabe von Sildenafil keine Besserung nachweisbar ist, wobei die Medikamentenkombinationen umfassen: 10 bis 100 mg Sildenafil und in therapeutisch wirksamer Menge einen weiteren Wirkstoff zur Verbesserung der Durchblutungsverhältnisse und zur Erhöhung der cyclischen Adenosinmonophosphat- und cyclischen Guanosinmonophosphat-Spiegel und des Gewebespiegels NO in den Corpora cavernosa.

EP 0 995 441 A2

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft die Bereitstellung eines Medikaments zur oralen Therapie der erektilen Impotenz.

5 [0002] Im Stand der Technik ist es bekannt, eine erektile Impotenz durch hohe Einzelgaben von Sildenafil zu therapieren, wobei jedoch cardiotoxische und/oder weitere Nebenwirkungen zu beobachten sind. Zusätzlich gibt es bestimmte Patientengruppen, bei denen eine Therapie mit Sildenafil nicht anspricht.

[0003] Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein Medikament zur oralen Therapie der erektilen Impotenz zu schaffen, das die cardiotoxischen und/oder weitere Nebenwirkungen reduziert und mit dem auch Patienten therapierbar sind, die auf den Wirkstoff Sildenafil allein nicht ansprechen.

10 [0004] Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe durch eine Medikamentenkombination gelöst, umfassend 10 bis 100 mg Sildenafil und in therapeutisch wirksamer Menge einen weiteren Wirkstoff zur Verbesserung der Durchblungsverhältnisse und zur Erhöhung der cyclischen Adenosinmonophosphat- und cyclischen Guanosinmonophosphat-Spiegel und des Gewebespiegels NO in den Corpora cavernosa.

15 [0005] Die Unteransprüche 2 bis 14 geben vorteilhafte Ausgestaltungen solch einer Medikamentenkombination nach Anspruch 1 wieder.

[0006] Nebenanspruch 15 gibt eine wirksame Medikamentenkombination an, umfassend L-Arginin Ginsenoside und Ginkgo und 5 bis 50 mg Midodrin.

[0007] Gemäß Anspruch 16 kann die Medikamentenkombination in Form von Tabletten, Dragees, Hautcremes, Lotionen und Injektionslösungen verwendet werden.

20 [0008] Überraschenderweise erwies sich in klinischen Studien, daß Patienten mit erektiler Impotenz (ED) nach Therapieversagen unter der Behandlung mit Sildenafil allein (ED-SN negativ nach Sildenafil-Therapie in einer Menge von 100 mg Sildenafil) mit der erfindungsgemäßen Medikamentenkombination erfolgreich therapierbar waren.

25 [0009] Die erektile Dysfunktion wird durch eine Reihe von sogenannten Grunderkrankungen, wie Diabetes, Krebsbehandlung mit Zytostatika, Nierenschäden, Gefäßerkrankungen, Depressionen, Unfällen im Wirbelsäulenbereich, Zuständen nach Prostata-Operationen und ähnlichem aufgelöst, und führt zu komplexen Störungen im Bereich der Durchblutung der Corpora cavernosa. Dabei sind in der Regel nicht nur Störungen des Blutzuflusses in die Corpora cavernosa, Störungen in der Freisetzung oder Umsatzrate von Stickoxiden (NO) mit mangelnder Steigerung des cyclischen Guanosinmonophosphat-Spiegels und Ausbleiben der Erschlaffung der glatten Muskulatur der Corpora cavernosa festzustellen, sondern ebenso ein extrem hoher Abstrom über die Venengebiete im Bereich der prostatistischen Harnröhre, der Blase und im sogenannten kleinen Becken.

30 [0010] Überraschenderweise wurde festgestellt, daß mit der erfindungsgemäßen Medikamentenkombination gleichzeitig der venöse Abfluß aus der Corpora cavernosa und/oder aus dem pelvinen Bereich verringert werden kann und dabei direkt oder indirekt der Gewebespiegel für cyclisches Guanosinmonophosphat und der Gewebespiegel Adenosinmonophosphat und der Gewebespiegel NO in den Corpora cavernosa erhöht wird. Der Wirkungsmechanismus der Medikamentenkombination besteht daher in einer verringerten venösen Abflußphase aus dem Schwellkörpergebiet bei gleichzeitiger Erhöhung der Gewebekonzentration von Stickoxiden, die unter anderem durch die Hemmung der Phosphodiesterase Typ 5 der Corpora cavernosa bedingt ist.

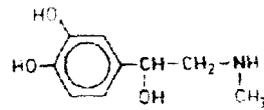
35 [0011] Es wurde eine Vielzahl von Medikamentenkombinationen untersucht und aus der radiologischen Diagnostik von Cavernosogrammen ergaben sich deutlich reduzierte Venenabflüsse aus dem Erektionsgebiet der Corpora cavernosa bei Verwendung der erfindungsgemäßen Medikamentenkombination.

40 [0012] So wurde beispielsweise bei Verwendung einer Medikamentenkombination, bestehend aus Sildenafil der chemischen Strukturformel:



55 im erfindungsgemäßen Mengenbereich und 10 µg Suprarenin der Strukturformel:

5



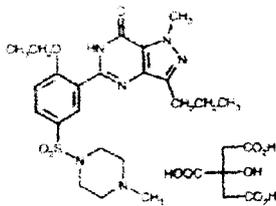
Suprarenin

10

als α -Sympathicomimetikum unter endoskopischer Beobachtung nach Injektion in die Corpora cavernosa bei Patienten mit Priapismus im Bereich der prostaticen Harnröhre eine signifikante Zunahme des Muskeltonus in Sphincter internus und im Sphincter externus Bereich registriert. Durch fiberoptische Druckmessungen traten hier um 195-215% höhere Druckwerte auf. Diese pharmakologischen Veränderungen sind ein indirekter Hinweis auf die alterierte Gefäßabflußsituation im Funktionsbereich der angrenzenden Organe an die Corpora cavernosa. Bei einer Vergleichsgruppe, die nach 100 mg Sildenafil eine klinisch suffiziente Erektion zeigte, ließen sich im Bereich des Sphincter internus sowie des Sphincter externus keine vergleichbaren hohen Druckwerte feststellen.

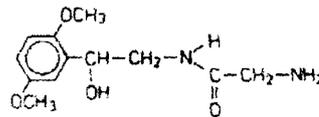
[0013] Tabelle 1 zeigt die Wirkung einer Medikamentenkombination, bestehend aus Sildenafil und Midodrin der chemischen Strukturformel:

25



Sildenafil

30



Midodrin

35 wobei die Sildenafil-Mengen von 10 bis 100 mg und die Midodrin-Mengen von 5 bis 25 mg variiert wurden.

[0014] Bei 10 Patienten mit ED-SN im Alter zwischen 45 bis 65 Jahren ohne Nitropräparate und koronare Herzkrankheiten lag beispielsweise die Ansprechrate der Medikamentenkombination, bestehend aus 50 mg Sildenafil und 25 mg Midodrin bei 7 von 10 Patienten, wenn die Medikamentenkombination in Form von Zwei-Kompartiment-Dragees gegeben wurde.

40 **[0015]** Bei Gabe der Medikamentenkombination in einer üblichen Retard-Form gelang es, die Ansprechrate auf 8 von 10 Patienten zu erhöhen.

45

50

55

Tabelle 1

Medikamentenkombinationen: Sildenafil und Midodrin Patienten mit Sildenafilresistenz				
KLINIK	WIRKEINTRITT (MIN)	Kontrolle*	Druck-veränderung**	
10 mg Sildenafil/10 mg Midodrin				
N = 10 PTS				
<input type="checkbox"/> 1. REAKTION (INITIAL-PHASE)	50 min (3/10)	0/10	SPI 5%	SPE 1%
<input type="checkbox"/> 50% REAKTION	90 min (4/10)	0/10	SPI 15%	SPE 5%
<input type="checkbox"/> MAXIMALE EREKTION	125 min (4/10)	0/10	SPI 55%	SPE 35%
<input type="checkbox"/> 50% RÜCKGANG	135 min (7/10)			
50 mg Sildenafil/5 mg Midodrin				
<input type="checkbox"/> 1. REAKTION (INITIAL-PHASE)	40 min (5/10)	1/10	SPI 5%	SPE 1%
<input type="checkbox"/> 50% REAKTION	85 min (5/10)	0/10	SPI 25%	SPE 5%
<input type="checkbox"/> MAXIMALE EREKTION	105 min (6/10)	0/10	SPI 85%	SPE 55%
<input type="checkbox"/> 50% RÜCKGANG	160 min (7/10)			
50 mg Sildenafil/25 mg Midodrin				
<input type="checkbox"/> 1. REAKTION	30 min (5/10)	0/10	SPI 25%	SPE 5%
<input type="checkbox"/> 50% REAKTION	45 min (7/10)	0/10	SPI 135%	SPE 85%
<input type="checkbox"/> MAXIMALE EREKTION	55 min (7/10)	0/10	SPI 195%	SPE 105%
<input type="checkbox"/> 50% RÜCKGANG	75 min (7/10)			
100 mg Sildenafil/25 mg Midodrin (Retardform)				
<input type="checkbox"/> 1. REAKTION	30 min (7/10)		SPI 35%	SPE 5%
<input type="checkbox"/> 50% REAKTION	55 min (8/10)	105 min 1/10 120 min 0/10	SPI 145% SPI 215%	SPE 95% SPE 165%
<input type="checkbox"/> MAXIMALE EREKTION	60 min (8/10)			
<input type="checkbox"/> 50% RÜCKGANG	95 min (8/10)			

ANMERKUNG

* Kontrolle: Patienten mit entsprechenden Sildenafil Monodosis

** SPI Druckveränderungen im Bereich Sphincter internus

SPE Druckveränderungen im Bereich Sphincter externus

[0016] Die erfindungsgemäßen Medikamentenkombinationen können neben üblicherweise verwendeten Bestandteilen zusätzlich zu den Wirkstoffen noch übliche Hüll- und/oder Mantelkomponenten enthalten, wie:

Komponente wird nachgereicht

[0017] Diese Hüll- und/oder Mantelkomponenten sind in bestimmten prozentualen Anteilen entsprechend den Mischungsverhältnissen Speichel-, Magen-, Duodenal- und Dünndarmsaft-resistent und ermöglichen somit eine steuerbare Freisetzung der Einzelkomponenten.

Mischverhältnis wird nachgereicht

[0018] Bei einer weiteren vorteilhaften Ausgestaltung der erfindungsgemäßen Medikamentenkombinationen kön-

nen die Wirkstoffe in Hilfsmittel integriert sein, so daß die Freisetzung der Wirkstoffe zeitlich verzögert erfolgt.

[0019] Solche Hilfsmittel sind beispielsweise:

Hilfsmittel werden nachgereicht

5
10
15
[0020] Überraschenderweise wurde festgestellt, daß nicht nur eine Mischung der Wirkstoffe in den erfindungsgemäßen Medikamentenkombinationen wirksam ist, sondern daß auch Syntheseprodukte, die aus Sildenafil und den weiterhin verwendeten Wirkstoffen hergestellt sind, erfolgreich eingesetzt werden können. Bei diesen Syntheseprodukten wird Sildenafil mit dem weiteren Wirkstoff vorzugsweise über eine Ester- oder Amidverbindung synthetisch verknüpft. Medikamentenkombinationen, welche solche Syntheseprodukte enthielten, zeigten vergleichbare Wirkungen für die entsprechenden Untersuchungsgruppen.

20
25
30
35
[0021] Bei einer weiteren vorteilhaften Ausgestaltung der erfindungsgemäßen Medikamentenkombination werden die Wirkstoffe aus der Kapsel zeitlich verzögert herausgelöst und die Kapsel wird dabei wirkstofffrei ausgeschieden. Vorteilhafterweise wird der Wirkstoff im Austausch mit wäßriger Lösung aus den Magen- und Darmsäften ausgetauscht.

40
45
50
55
[0022] Folgende Medikamentenkombinationen erwiesen sich als wirksam, wobei die Wirkstoffe in unten angegebenen Mengen enthalten waren.

Tabelle 2
Sildenafil- Midodrin Syntheseprodukt (SP) oder andere Kombination

Patienten mit Sildenafilresistenz

100mg Sildenafil/25mg Midodrin-SP

KLINIK	WIRKEINTRITT (MIN).	Kontrolle	Druckveränderung
O 1 REAKTION (INITIAL PHASE)	50 Min. (4/10)	0/10	SPI 25% SPE 5%
O 50% REAKTION	90 Min. (5/10)	0/10	SPI 145% SPE 75%
O MAXIMALE EREKTION	125 Min. (8/10)	0/10	SPI 195% SPE 145%
O 50% RÜCKGANG	135 Min. (7/10)		

100mg Sildenafil/100mg Oxylofrin Komb.

O 1. REAKTION (INITIAL PHASE)	40 Min. (3/10)	1/10	SPI 25% SPE 5%
O 50% REAKTION	85 Min. (4/10)	0/10	SPI 125% SPE 75%
O MAXIMALE EREKTION	105 Min. (6/10)	0/10	SPI 205% SPE 110%
O 50% RÜCKGANG	135 Min. (7/10)		

100mg Sildenafil/ 80 mg Pholedrin Komb.

O 1. REAKTION	30 Min. (4/10)	0/10	SPI 25% SPE 5%
O 50% REAKTION	45 Min. (6/10)	0/10	SPI 125% SPE 95
O MAXIMALE EREKTION	55 Min. (7/10)	0/10	SPI 190% SPE 1250%
O 50% RÜCKGANG	75 Min. (7/10)		

100mg Sildenafil/ -25mg Midodrin-SP /Retardform)

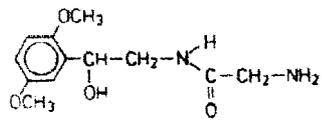
O 1. REAKTION	30 Min. (6/10)		SPI 35% SPE 5%
O 50% REAKTION	55 Min. (8/10)	105 Min. 1/10	SPI 125% SPE 90%
O MAXIMALE EREKTION	55 Min. (8/10)	120 Min 0/10	SPI 205% SPE 150%
O 50% RÜCKGANG	95 Min. (8/10)		

TABELLE

Kontrolle: Patienten mit entsprechenden Sildenafil Monodosis
SFI Druckveränderungen im Bereich Sphincter intemus
SPE Druckveränderungen im Bereich Sphincter extemus

1. 10 bis 100 mg Sildenafil und 5 bis 100 mg Midodrin mit folgender chemischer Strukturformel:

5



Midodrin

10

15

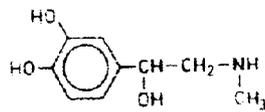
2. Syntheseprodukt aus Sildenafil und Midodrin mit folgender Strukturformel:

Strukturformel des Syntheseprodukts und Mengenangabe wird nachgereicht

3. 10 bis 100 mg Sildenafil und systemisch anwendbare α -Sympathicomimetika

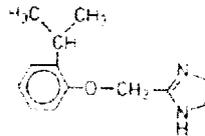
Direkte α -Sympathicomimetika

20



Adrenalin (10 bis 50 μ g)

25



Fenoxazolin (0,5 bis 200 mg)

30

35

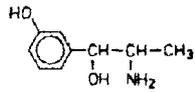
40

45

50

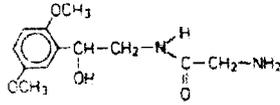
55

5



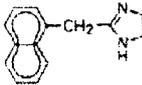
Metaraminol (2 bis 40 mg)

10



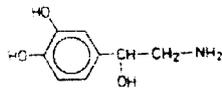
Midodrin (5 bis 100 mg)

15



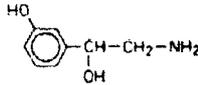
Naphazolin (0,5 bis 100 mg)

20



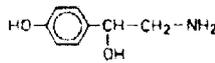
Noradrenalin (1 bis 25 mg)

25



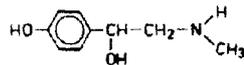
Norfenefrin (0,5 bis 200 mg)

30



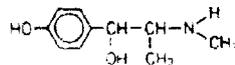
Octopamin (0,5 bis 200 mg)

35



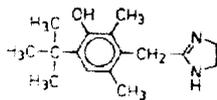
Oxedrin (20 bis 300 mg)

40



Oxilofrin (0,5 bis 100 mg)

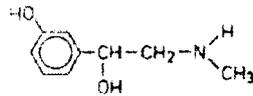
45



Oxymetazolin (0,5 bis 200 mg)

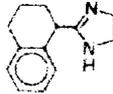
50

55



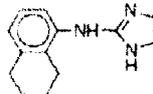
5

Phenylephrin (1 bis 100 mg)



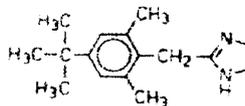
10

Tetryzolin(0,5 bis 200 mg)



15

Tramazolin (0,5 bis 100 mg)



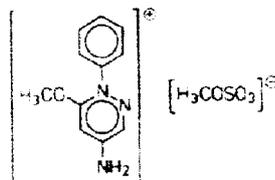
25

Xylometazolin (0,5 bis 200 mg)

30

Indirekte α -Sympathicomimetika

35



40

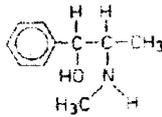
Ameziniummetilsulfat (1 bis 100 mg)

45

50

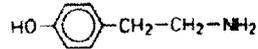
55

5



Ephedrin (0,5 bis 100 mg)

10

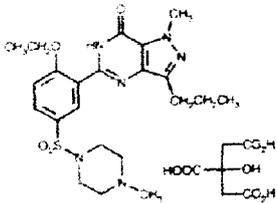


Tyramin (0,5 bis 100mg)

15

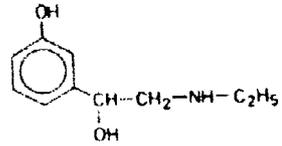
4. 10 bis 100 mg Sildenafil und 0,5 bis 50 mg Etilefrin mit der chemischen Strukturformel:

20



Sildenafil

25

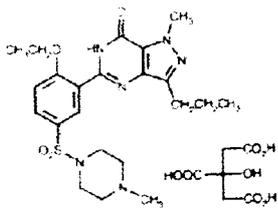


Etilefrin

30

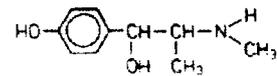
5. 10 bis 100 mg Sildenafil und 0,5 bis 100 mg Oxylofrin mit der chemischen Strukturformel:

35



Sildenafil

40



Oxylofrin

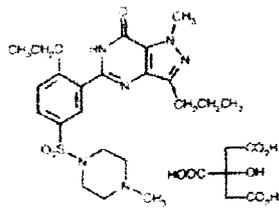
45

6. 10 bis 100 mg Sildenafil und 1 bis 100 mg Pholedrin mit der chemischen Strukturformel:

50

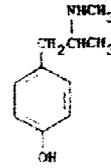
55

5



Sildenafil

10



Pholedrin

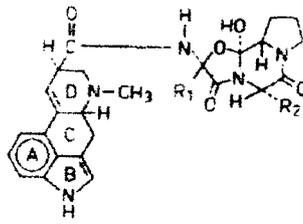
15

7. 10 bis 100 mg Sildenafil und 0,2 bis 10 mg Ergotoxine sowie deren Dihydro-Derivate mit der chemischen Strukturformel:

20

Ergotoxine und deren Dihydro-Derivate
(0,2 bis 10 mg)

25



30

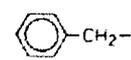
35

Ergosterin

R₁

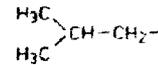


R₂



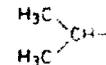
40

Ergocryptin



45

Ergocornin

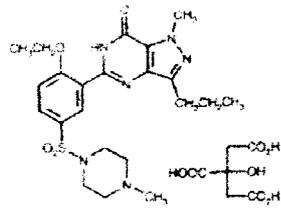


50

8. 10 bis 100 mg Sildenafil und 0,5 bis 200 mg Norfenefrin mit der chemischen Strukturformel:

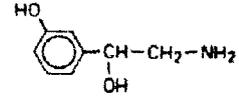
55

5



Sildenafil

10

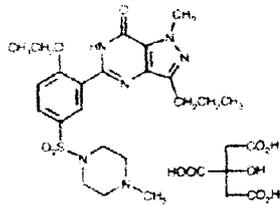


Norfenefrin

15

9. 10 bis 100 mg Sildenafil und 0,1 bis 300 mg α -Rezeptorantagonisten

20



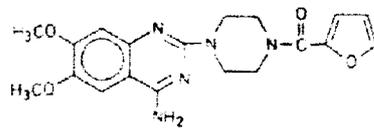
Sildenafil

25

30

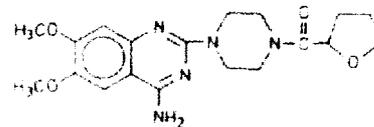
α -Rezeptorantagonisten

35



Prazosin (0,5 bis 50 mg)

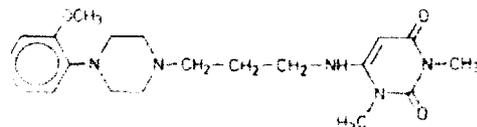
40



Terazosin (0,5 bis 50 mg)

45

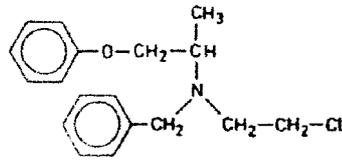
50



Urapidil (1 bis 300 mg)

55

5



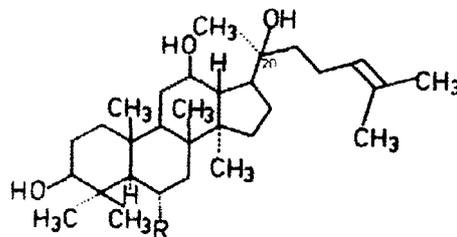
10

Phenoxybenzamin (0,1 bis 50 mg)

15

[0023] Des weiteren kann eine Medikamentenkombination, bestehend aus L-Arginin Ginsenoside

20



25

R = H 20 S-Protopanaxadiol
R = OH 20 S-Protopanaxatriol

30

Ginseng

35 und Ginkgo und 5 bis 50 mg Midodrin in einer Zwei-Kompartiment-Formulierung für die Therapie der erektilen Impotenz nach Therapieversagen unter der Behandlung mit Sildenafil erfolgreich eingesetzt werden.

[0024] Im typischen Behandlungsfall von ED und ED-SN werden die erfindungsgemäßen Medikamentenkombinationen 30 bis 90 Minuten vor Wirkeintritt eingenommen, wobei die Wirkung nach weiteren 160 Minuten nicht mehr nachweisbar ist.

40 [0025] Aus den Wirkkinetiken ist zu folgern, daß die Kombinationspräparate nach 45 bis 90 Minuten die maximale Plasma- und Gewebekonzentration erreicht haben, wobei die Resorptionszeit im Mittel bei 65 +/- 25 Minuten liegt. Bei der Retardform sind die Werte für die maximale Plasma- und Gewebekonzentration in Abhängigkeit von der Retardierungs-komponente meßbar und somit steuerbar. Daraus ergab sich auch ein verlängerter Wirknachweis von 25 +/- 10 Minuten.

45 [0026] Pharmakologisch wird durch die venöse Vasokonstriktion der Venenabfluß reduziert, und die Tonuserhöhung der Muskulatur im Bereich der prostatistischen Harnröhre wirkt sich direkt und indirekt auf die blutgefüllten Corpora cavernosa aus. Biochemisch kommt es zu einer Aktivierung der Adenylatcyclase, wobei der konsekutive Umbau zu Adenosinmonophosphat durch die Phosphodiesterase inhibiert wird, so daß gleichzeitig hohe cyclische Adenosinmonophosphat- und cyclische Guanosinmonophosphat-Spiegel in den Corpora cavernosa entstehen, die zu einer potenzierten und prologierten Erschlaffung der glatten Muskulatur führen und den Bluteinstrom in die Corpora cavernosa steigern.

50

Patentansprüche

55 1. Medikamentenkombination, umfassend 10 bis 100 mg Sildenafil und in therapeutisch wirksamer Menge einen weiteren Wirkstoff zur Verbesserung der Durchblutungsverhältnisse und zur Erhöhung der cyclischen Adenosinmonophosphat- und cyclischen Guanosinmonophosphat-Spiegel und des Gewebespiegels NO in den Corpora cavernosa.

EP 0 995 441 A2

2. Medikamentenkombination nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der weitere Wirkstoff Midodrin ist, der in einer Menge von 5 bis 100 mg in der Medikamentenkombination enthalten ist.
- 5 3. Medikamentenkombination nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der weitere Wirkstoff ein anwendbares α -Sympathicomimetika ist.
4. Medikamentenkombination nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der weitere Wirkstoff Etilefrin ist, der in einer Menge von 0,5 bis 50 mg in der Medikamentenkombination enthalten ist.
- 10 5. Medikamentenkombination nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der weitere Wirkstoff Oxilofrin ist, der in einer Menge von 0,5 bis 100 mg in der Medikamentenkombination enthalten ist.
6. Medikamentenkombination nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der weitere Wirkstoff Pholedrin ist, der in einer Menge von 1 bis 100 mg in der Medikamentenkombination enthalten ist.
- 15 7. Medikamentenkombination nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der weitere Wirkstoff Ergotoxin und deren Dihydro-Derivate sind, die in einer Menge von 0,2 bis 10 mg in der Medikamentenkombination enthalten sind.
- 20 8. Medikamentenkombination nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der weitere Wirkstoff Norfenefrin ist, der in einer Menge von 0,5 bis 200 mg in der Medikamentenkombination enthalten ist.
9. Medikamentenkombination nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der weitere Wirkstoff ein α -Rezeptor-antagonist ist, der in einer Menge von 0,5 bis 6,0 mg in der Medikamentenkombination enthalten ist.
- 25 10. Medikamentenkombination nach Anspruch 1, wobei der in den Ansprüchen 2 bis 9 gekennzeichnete weitere Wirkstoff und das Sildenafil über eine Ester- oder Amidbindung verbunden sind und als Syntheseprodukt in der Medikamentenkombination enthalten sind.
- 30 11. Medikamentenkombination nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Sildenafil und der weitere Wirkstoff in einer Zwei-Kompartiment-Formulierung vorliegen.
12. Medikamentenkombination nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß zusätzliche Komponenten aus Hüllen und/oder Mantelanteilen enthalten sind, die entsprechend ihren Mischungsverhältnissen Speichel-, Magen-, Duodenal- und Dünndarmsaft-resistent sind und dadurch zeitlich steuerbare Freisetzungen der Einzelkomponenten ermöglichen.
- 35 13. Medikamentenkombination nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe in Hilfsmittel integriert sind, so daß die Freisetzung der Wirkstoffe zeitlich verzögert erfolgt.
- 40 14. Medikamentenkombination nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe ohne Auflösung der Kapsel zeitlich verzögert herausgelöst werden und die Kapsel wirkstofffrei ausgeschieden wird.
15. Medikamentenkombination, umfassend L-Arginin Ginsenoside und Ginkgo und 5 bis 50 mg Midodrin zur Verbesserung der Durchblutungsverhältnisse und Erhöhung der cyclischen Adenosinmonophosphat- und cyclischen Guanosinmonophosphat-Spiegel und des Gewebespiegels NO in den Corpora cavernosa.
- 45 16. Verwendung der Medikamentenkombination nach einem der Ansprüche 1 bis 15 in Hautcremes, Lotionen, Tabletten, Dragees und Injektionslösungen.
- 50

55